

This Page Is Inserted by IFW Operations
and is not a part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images may include (but are not limited to):

- BLACK BORDERS
- TEXT CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT
- ILLEGIBLE TEXT
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED PHOTOS
- BLACK OR VERY BLACK AND WHITE DARK PHOTOS
- GRAY SCALE DOCUMENTS

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning documents *will not* correct images,
please do not report the images to the
Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION

(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

United States Patent and Trademark
Office
(Box PCT)
Crystal Plaza 2
Washington, DC 20231
ÉTATS-UNIS D'AMÉRIQUE

in its capacity as elected Office

Date of mailing:

29 April 1999 (29.04.99)

International application No.:

PCT/JP98/04658

Applicant's or agent's file reference:

661042

International filing date:

15 October 1998 (15.10.98)

Priority date:

20 October 1997 (20.10.97)

Applicant:

OHASHI, Mamoru et al

1. The designated Office is hereby notified of its election made:



in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

05 April 1999 (05.04.99)



in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election ☒ was



was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer:

J. Zahra

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (uspto)

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING
OF A CHANGE(PCT Rule 92bis.1 and
Administrative Instructions, Section 422)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

AOYAMA, Tamotsu
Aoyama & Partners
IMP Building
3-7, Shiromi 1-chome
Chuo-ku, Osaka-shi
Osaka 540-0001
JAPONDate of mailing (day/month/year)
29 March 2000 (29.03.00)Applicant's or agent's file reference
661042International application No.
PCT/JP98/04658

IMPORTANT NOTIFICATION

International filing date (day/month/year)
15 October 1998 (15.10.98)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☒ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address

OHASHI, Mamoru
Applause-Yoshino 403
4-20, Yoshino 5-chome
Fukushima-ku
Osaka-shi
Osaka 553-0006
JapanState of Nationality
JPState of Residence
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address

OHASHI, Mamoru
24-20-303, Shioe 2-chome
Amagasaki-shi
Hyogo 661-0976
JapanState of Nationality
JPState of Residence
JP

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:

4. A copy of this notification has been sent to:

☒ the receiving Office ☐ the designated Offices concerned
☐ the International Searching Authority ☒ the elected Offices concerned
☐ the International Preliminary Examining Authority ☐ other:The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No.: (41-22) 740.14.35

Authorized officer

Sean Taylor

Telephone No.: (41-22) 338.83.38

THIS PAGE BLANK (USPTO)

13T
Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

16c3

5060

09/529715

Applicant's or agent's file reference 661042	FOR FURTHER ACTION See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)	
International application No. PCT/JP98/04658	International filing date (day/month/year) 15 October 1998 (15.10.1998)	Priority date (day/month/year) 20 October 1997 (20.10.1997)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61K 31/4985, 47/12, 47/24		
Applicant DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.		

<p>1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.</p> <p>2. This REPORT consists of a total of <u>3</u> sheets, including this cover sheet.</p> <p><input type="checkbox"/> This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).</p> <p>These annexes consist of a total of _____ sheets.</p>
<p>3. This report contains indications relating to the following items:</p> <p>I <input checked="" type="checkbox"/> Basis of the report</p> <p>II <input type="checkbox"/> Priority</p> <p>III <input type="checkbox"/> Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability</p> <p>IV <input type="checkbox"/> Lack of unity of invention</p> <p>V <input checked="" type="checkbox"/> Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement</p> <p>VI <input type="checkbox"/> Certain documents cited</p> <p>VII <input type="checkbox"/> Certain defects in the international application</p> <p>VIII <input type="checkbox"/> Certain observations on the international application</p>

Date of submission of the demand 05 April 1999 (05.04.1999)	Date of completion of this report 27 December 1999 (27.12.1999)
Name and mailing address of the IPEA/JP Japanese Patent Office, 4-3 Kasumigaseki 3-chome Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan Facsimile No.	Authorized officer Telephone No. (81-3) 3581 1101

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP98/04658

I. Basis of the report

1. With regard to the elements of the international application:*

- ☒ the international application as originally filed
- ☐ the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the claims:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, as amended (together with any statement under Article 19
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the drawings:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____
- ☐ the sequence listing part of the description:
 pages _____, as originally filed
 pages _____, filed with the demand
 pages _____, filed with the letter of _____

2. With regard to the language, all the elements marked above were available or furnished to this Authority in the language in which the international application was filed, unless otherwise indicated under this item.

These elements were available or furnished to this Authority in the following language _____ which is:

- ☐ the language of a translation furnished for the purposes of international search (under Rule 23.1(b)).
- ☐ the language of publication of the international application (under Rule 48.3(b)).
- ☐ the language of the translation furnished for the purposes of international preliminary examination (under Rule 55.2 and/or 55.3).

3. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application, the international preliminary examination was carried out on the basis of the sequence listing:

- ☐ contained in the international application in written form.
- ☐ filed together with the international application in computer readable form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in written form.
- ☐ furnished subsequently to this Authority in computer readable form.
- ☐ The statement that the subsequently furnished written sequence listing does not go beyond the disclosure in the international application as filed has been furnished.
- ☐ The statement that the information recorded in computer readable form is identical to the written sequence listing has been furnished.

4. ☐ The amendments have resulted in the cancellation of:

- ☐ the description, pages _____
- ☐ the claims, Nos. _____
- ☐ the drawings, sheets/fig _____

5. ☐ This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).**

* Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to this report since they do not contain amendments (Rule 70.16 and 70.17).

** Any replacement sheet containing such amendments must be referred to under item 1 and annexed to this report.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/JP98/04658

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Inventive step (IS)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-12	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

The medical compositions described in claims 1 through 12 are not described in any of the documents cited in the ISR, nor are they obvious to a person skilled in the art.

RECEIVED

NOV 23 2001

TC 1000 MAIL ROOM

THIS PAGE BLANK (USPTO)

127

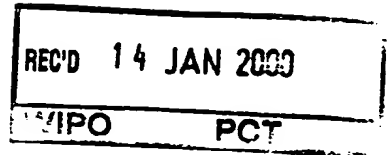
M.H

特 許 協 力 条 約

PCT

国際予備審査報告

(法第12条、法施行規則第56条)
[PCT36条及びPCT規則70]



出願人又は代理人 の書類記号 661042	今後の手続きについては、国際予備審査報告の送付通知(様式PCT/ IPEA/416)を参照すること。	
国際出願番号 PCT/J P 98/04658	国際出願日 (日.月.年) 15.10.98	優先日 (日.月.年) 20.10.97
国際特許分類 (IPC) Int. Cl ⁷ A61K31/4985, A61K47/24, A61K47/12		
出願人 (氏名又は名称) 大日本製薬株式会社		

1. 国際予備審査機関が作成したこの国際予備審査報告を法施行規則第57条(PCT36条)の規定に従い送付する。	
2. この国際予備審査報告は、この表紙を含めて全部で <u>3</u> ページからなる。	
<input type="checkbox"/> この国際予備審査報告には、附属書類、つまり補正されて、この報告の基礎とされた及び/又はこの国際予備審査機関に対してした訂正を含む明細書、請求の範囲及び/又は図面も添付されている。 (PCT規則70.16及びPCT実施細則第607号参照) この附属書類は、全部で _____ ページである。	
3. この国際予備審査報告は、次の内容を含む。 <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> 国際予備審査報告の基礎 II <input type="checkbox"/> 優先権 III <input type="checkbox"/> 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての国際予備審査報告の不作成 IV <input type="checkbox"/> 発明の単一性の欠如 V <input checked="" type="checkbox"/> PCT35条(2)に規定する新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての見解、それを裏付けるための文献及び説明 VI <input type="checkbox"/> ある種の引用文献 VII <input type="checkbox"/> 国際出願の不備 VIII <input type="checkbox"/> 国際出願に対する意見 	

国際予備審査の請求書を受理した日 05.04.99	国際予備審査報告を作成した日 27.12.99	
名称及びあて先 日本国特許庁 (IPEA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号	特許庁審査官 (権限のある職員) 上條 のぶよ <div style="border: 1px solid black; border-radius: 50%; width: 30px; height: 30px; display: flex; align-items: center; justify-content: center; margin: 0 auto;"> 上條 </div>	4 C 9454 電話番号 03-3581-1101 内線 3450

THIS PAGE BLANK (USPTO)

I. 国際予備審査報告の基礎

1. この国際予備審査報告は下記の出願書類に基づいて作成された。(法第6条(PCT 14条)の規定に基づく命令に
応答するために提出された差し替え用紙は、この報告書において「出願時」とし、本報告書には添付しない。
PCT規則70.16, 70.17)

☒ 出願時の国際出願書類

- ☐ 明細書 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 請求の範囲 第 _____ 項、 出願時に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 PCT 19条の規定に基づき補正されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
請求の範囲 第 _____ 項、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 図面 第 _____ ページ/図、 出願時に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
図面 第 _____ ページ/図、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの
- ☐ 明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 出願時に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 国際予備審査の請求書と共に提出されたもの
明細書の配列表の部分 第 _____ ページ、 _____ 付の書簡と共に提出されたもの

2. 上記の出願書類の言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願の言語である。

上記の書類は、下記の言語である _____ 語である。

- ☐ 国際調査のために提出されたPCT規則23.1(b)にいう翻訳文の言語
☐ PCT規則48.3(b)にいう国際公開の言語
☐ 国際予備審査のために提出されたPCT規則55.2または55.3にいう翻訳文の言語

3. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際予備審査報告を行った。

- ☐ この国際出願に含まれる書面による配列表
☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出された書面による配列表
☐ 出願後に、この国際予備審査(または調査)機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表
☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった
☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

4. 補正により、下記の書類が削除された。

- ☐ 明細書 第 _____ ページ
☐ 請求の範囲 第 _____ 項
☐ 図面 図面の第 _____ ページ/図

5. ☐ この国際予備審査報告は、補充欄に示したように、補正が出願時における開示の範囲を越えてされたものと認められるので、その補正がされなかったものとして作成した。(PCT規則70.2(c) この補正を含む差し替え用紙は上記1.における判断の際に考慮しなければならない、本報告に添付する。)

THIS PAGE BLANK (USPTO)

V. 新規性、進歩性又は産業上の利用可能性についての法第12条(PCT35条(2))に定める見解、それを裏付ける文献及び説明

1. 見解

新規性(N)

請求の範囲

1-12

有

請求の範囲

無

進歩性(IS)

請求の範囲

1-12

有

請求の範囲

無

産業上の利用可能性(IA)

請求の範囲

1-12

有

請求の範囲

無

2. 文献及び説明(PCT規則70.7)

請求の範囲1-12に記載されたとおりの医薬組成物は、国際調査報告に記載されたいずれの文献にも記載されておらず、当業者にとって自明なものでもない。

THIS PAGE BLANK (uspto)

PCT

EP



国際調査報告

(法8条、法施行規則第40、41条)
〔PCT18条、PCT規則43、44〕

出願人又は代理人 の書類記号 661042	今後の手続きについては、国際調査報告の送付通知様式(PCT/ISA/220)及び下記5を参照すること。	
国際出願番号 PCT/JP98/04658	国際出願日 (日.月.年) 15.10.98	優先日 (日.月.年) 20.10.97
出願人(氏名又は名称) 大日本製薬株式会社		

国際調査機関が作成したこの国際調査報告を法施行規則第41条(PCT18条)の規定に従い出願人に送付する。
この写しは国際事務局にも送付される。

この国際調査報告は、全部で 2 ページである。

☐ この調査報告に引用された先行技術文献の写しも添付されている。

1. 国際調査報告の基礎

a. 言語は、下記に示す場合を除くほか、この国際出願がされたものに基づき国際調査を行った。

☐ この国際調査機関に提出された国際出願の翻訳文に基づき国際調査を行った。

b. この国際出願は、ヌクレオチド又はアミノ酸配列を含んでおり、次の配列表に基づき国際調査を行った。

☐ この国際出願に含まれる書面による配列表

☐ この国際出願と共に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出された書面による配列表

☐ 出願後に、この国際調査機関に提出されたフレキシブルディスクによる配列表

☐ 出願後に提出した書面による配列表が出願時における国際出願の開示の範囲を超える事項を含まない旨の陳述書の提出があった。

☐ 書面による配列表に記載した配列とフレキシブルディスクによる配列表に記載した配列が同一である旨の陳述書の提出があった。

2. ☐ 請求の範囲の一部の調査ができない(第I欄参照)。

3. ☐ 発明の単一性が欠如している(第II欄参照)。

4. 発明の名称は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 次に示すように国際調査機関が作成した。

5. 要約は ☒ 出願人が提出したものを承認する。

☐ 第III欄に示されているように、法施行規則第47条(PCT規則38.2(b))の規定により国際調査機関が作成した。出願人は、この国際調査報告の発送の日から1カ月以内にこの国際調査機関に意見を提出することができる。

6. 要約書とともに公表される図は、

第 _____ 図とする。 ☐ 出願人が示したとおりである。

☒ なし

☐ 出願人は図を示さなかった。

☐ 本図は発明の特徴を一層よく表している。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K31/495, A61K9/20, A61K47/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K31/495, A61K9/20, A61K47/12 Int. Cl⁶ A61K31/495, A61K47/24, A61K47/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y ✓	J P, 5-186472, A (大日本製薬株式会社), 30. 4 月. 1996 (30. 04. 96), 特許請求の範囲 & EP, 520320, A2 & US, 5258382, A	1-12
Y ✓	橋田充編, 「経口投与製剤の設計と評価」, 薬業時報社, 10. 2 月. 1995 (10. 02. 95), p. 81-84, 168- 171	1-10
Y ✓	医薬品添加物研究会編, 「実用医薬品添加物」, 5. 3月. 197 4 (05. 03. 74), p. 258-259	11-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 01. 99

国際調査報告の発送日

19.01.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ



4 C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)



(51) 国際特許分類6 A61K 31/495, 9/20, 47/12	A1	(11) 国際公開番号 WO99/20277 (43) 国際公開日 1999年4月29日 (29.04.99)		
<table border="1"><tr><td data-bbox="121 388 836 1060">(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04658 (22) 国際出願日 1998年10月15日 (15.10.98) (30) 優先権データ 特願平9/306635 ✓ 1997年10月20日 (20.10.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541-8524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大橋 衛 (HASHI, Mamoru) [JP/JP] 〒553-0006 大阪府大阪市福島区吉野5丁目4番20号 アブローズ吉野403号 Osaka, (JP) 小笠原一克 (OGASAWARA, Kazuyoshi) [JP/JP] 〒636-0001 奈良県北葛城郡王寺町舟戸1丁目1番22号 Nara, (JP) 白井寿海 (SHIRAI, Yoshimi) [JP/JP] 〒565-0851 大阪府吹田市千里山西1丁目31番2号 Osaka, (JP)</td><td data-bbox="836 388 1550 1060">藤岡 弘 (FUJIOKA, Hiroshi) [JP/JP] 〒567-0832 大阪府茨木市白川2丁目17番19号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書</td></tr></table>			(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04658 (22) 国際出願日 1998年10月15日 (15.10.98) (30) 優先権データ 特願平9/306635 ✓ 1997年10月20日 (20.10.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541-8524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大橋 衛 (HASHI, Mamoru) [JP/JP] 〒553-0006 大阪府大阪市福島区吉野5丁目4番20号 アブローズ吉野403号 Osaka, (JP) 小笠原一克 (OGASAWARA, Kazuyoshi) [JP/JP] 〒636-0001 奈良県北葛城郡王寺町舟戸1丁目1番22号 Nara, (JP) 白井寿海 (SHIRAI, Yoshimi) [JP/JP] 〒565-0851 大阪府吹田市千里山西1丁目31番2号 Osaka, (JP)	藤岡 弘 (FUJIOKA, Hiroshi) [JP/JP] 〒567-0832 大阪府茨木市白川2丁目17番19号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書
(21) 国際出願番号 PCT/JP98/04658 (22) 国際出願日 1998年10月15日 (15.10.98) (30) 優先権データ 特願平9/306635 ✓ 1997年10月20日 (20.10.97) JP (71) 出願人 (米国を除くすべての指定国について) 大日本製薬株式会社 (DAINIPPON PHARMACEUTICAL CO., LTD.) [JP/JP] 〒541-8524 大阪府大阪市中央区道修町2丁目6番8号 Osaka, (JP) (72) 発明者 ; および (75) 発明者 / 出願人 (米国についてのみ) 大橋 衛 (HASHI, Mamoru) [JP/JP] 〒553-0006 大阪府大阪市福島区吉野5丁目4番20号 アブローズ吉野403号 Osaka, (JP) 小笠原一克 (OGASAWARA, Kazuyoshi) [JP/JP] 〒636-0001 奈良県北葛城郡王寺町舟戸1丁目1番22号 Nara, (JP) 白井寿海 (SHIRAI, Yoshimi) [JP/JP] 〒565-0851 大阪府吹田市千里山西1丁目31番2号 Osaka, (JP)	藤岡 弘 (FUJIOKA, Hiroshi) [JP/JP] 〒567-0832 大阪府茨木市白川2丁目17番19号 Osaka, (JP) (74) 代理人 弁理士 青山 葆, 外 (AOYAMA, Tamotsu et al.) 〒540-0001 大阪府大阪市中央区城見1丁目3番7号 IMPビル 青山特許事務所 Osaka, (JP) (81) 指定国 AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CU, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZW, ARIPO特許 (GH, GM, KE, LS, MW, SD, SZ, UG, ZW), ユーラシア特許 (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), 欧州特許 (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OAPI特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG). 添付公開書類 国際調査報告書			
(54) Title: RAPIDLY SOLUBLE DRUG COMPOSITION (54) 発明の名称 速溶性医薬組成物 (57) Abstract A rapidly soluble drug composition containing pulverized (R)-2-(4-bromo-2-fluorobenzyl)-1,2,3,4-tetrahydropyrrolo[1,2-a]pyrazine-4-spiro-3'-pyrrolidine-1,2',3,5'-tetraone (AS-3201). It is improved in dissolution and has a good bioavailability.				

(57)要約

微粉碎化した(R)-2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン-1,2',3,5'-テトラオン(以下「AS-3201」という)を含有することからなる速溶性医薬組成物。本医薬組成物は、改善された溶出性を有し、かつ良好なバイオアベイラビリティを示す。

PCTに基づいて公開される国際出願のパンフレット第一頁に掲載されたPCT加盟国を同定するために使用されるコード(参考情報)

AE	アラブ首長国連邦	ES	スペイン	LI	リヒテンシュタイン	SG	シンガポール
AL	アルバニア	FI	フィンランド	LK	スリ・ランカ	SI	スロヴェニア
AM	アルメニア	FR	フランス	LR	リベリア	SK	スロヴァキア
AT	オーストリア	GA	ガボン	LS	レソト	SL	シエラ・レオネ
AU	オーストラリア	GB	英国	LT	リトアニア	SN	セネガル
AZ	アゼルバイジャン	GD	グレナダ	LU	ルクセンブルグ	SZ	スワジランド
BA	ボスニア・ヘルツェゴビナ	GE	グルジア	LV	ラトヴィア	TD	チャード
BB	バルバドス	GH	ガーナ	MC	モナコ	TG	トーゴ
BE	ベルギー	GM	ガンビア	MD	モルドヴァ	TJ	タジキスタン
BF	ブルキナ・ファソ	GN	ギニア	MG	マダガスカル	TM	トルクメニスタン
BG	ブルガリア	GW	ギニア・ビサウ	MK	マケドニア旧ユーゴスラヴィア共和国	TR	トルコ
BJ	ベナン	GR	ギリシャ	ML	マリ	TT	トリニダード・トバゴ
BR	ブラジル	HR	クロアチア	MN	モンゴル	UA	ウクライナ
BY	ベラルーシ	HU	ハンガリー	MR	モーリタニア	UG	ウガンダ
CA	カナダ	ID	インドネシア	MW	マラウイ	US	米国
CF	中央アフリカ	IE	アイルランド	MX	メキシコ	UZ	ウズベキスタン
CG	コンゴ	IL	イスラエル	NE	ニジェール	VN	ヴェトナム
CH	スイス	IN	インド	NL	オランダ	YU	ユーゴスラビア
CI	コートジボアール	IS	アイスランド	NO	ノールウェー	ZA	南アフリカ共和国
CM	カメルーン	IT	イタリア	NZ	ニュージーランド	ZW	ジンバブエ
CN	中国	JP	日本	PL	ポーランド		
CU	キューバ	KE	ケニア	PT	ポルトガル		
CY	キプロス	KG	キルギスタン	RO	ルーマニア		
CZ	チェコ	KP	北朝鮮	RU	ロシア		
DE	ドイツ	KR	韓国	SD	スーダン		
DK	デンマーク	KZ	カザフスタン	SE	スウェーデン		
EE	エストニア	LC	セントルシア				

明 細 書

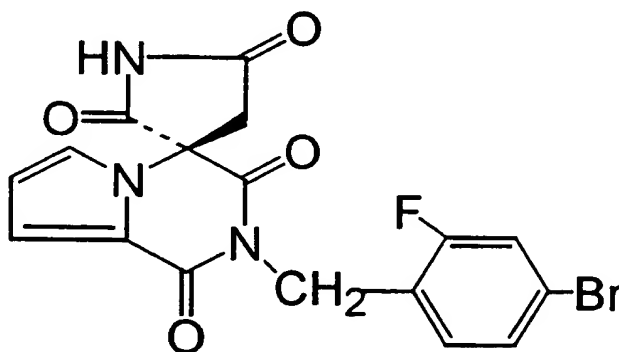
速溶性医薬組成物

5 技術分野

本発明は、強力なアルドース還元酵素(アルドースリダクターゼ)阻害作用を有する(R)-2-(4-ブromo-2-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン-1,2',3,5'-テトラオン(以下、「AS-3201」という)を含有する速溶性医薬組成物に関する。

背景技術

AS-3201は、下記式で表される化合物である。該化合物は、日本特許第2516147号公報(米国特許第5258382号明細書)の実施例22、特開平6-192222号公報[Chem. Abstr., 122, 9860 (1995)]の参考例12および特開平8-176105号公報[Chem. Abstr., 125, 221569 (1996)]の試験例において記載されており、その強力なアルドースリダクターゼ阻害作用が示されている。



日本特許第2516147号公報(米国特許第5258382号明細書)の実施例28は、AS-3201の特定の錠剤の製造方法を記載している。即ち、「常

法に従って、AS-3201(1g)、トウモロコシデンプン(25g)、乳糖(58g)、結晶セルロース(11g)、ヒドロキシプロピルセルロース(3g)、軽質無水ケイ酸(1g)およびステアリン酸マグネシウム(1g)を混和し、顆粒状とし、圧縮成型して、1錠100mgの錠剤1000錠を調製する。」と記載されている。

5 本発明者らは、生物学的利用性(バイオアベイラビリティ)の優れたAS-3201含有医薬組成物の製造方法を検討する過程で、該物質の水に対する溶解度が低pH領域では数 μ g/mlと非常に低く、このためAS-3201の血中濃度が個体により大きくばらつくことを見いだした。

10 本発明者らは鋭意研究を続けた結果、医薬組成物の調製に際し微粉碎化したAS-3201を使用することにより、著しく溶出性が改善され、その結果、バイオアベイラビリティの良好なAS-3201含有速溶性医薬組成物が得られることを見いだし、本発明を完成した。

発明の開示

15 本発明は、微粉碎化したAS-3201を含有することからなる速溶性医薬組成物を提供するものである。

本明細書における用語を説明する。

20 「微粉碎化したAS-3201」とは、約20 μ mよりも小さい平均粒子径を有するAS-3201の粉末を意味する。「平均粒子径」とは、質量(体積)基準の粒度分布の累積分布から求めた50%粒子径を意味する[HA Lieberman et al., "Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets", Marcel Dekker, Inc., New York, 1990, Vol. 2, 174-186; 井伊谷鋼一(編)「粉粒体計測ハンドブック」日刊工業新聞社、1981、29-36参照]。「溶出試験」とは、第12改正日本薬局方に記載の方法に準じ、試験液にpH 6.5リン酸緩衝液(0.2M) 900mlを用い、各医薬組成物(AS-3201 20mg相当量)の溶出性をパドル法(50rpm)で評価し、AS-3201の定量を吸光度法(300nm)により行う試験を意味する。「pK_a」とは、酸性物質の25℃、無限希釈溶液中の酸解離

25

指数を意味し、多塩基酸の場合には、第1段階解離の指数を意味する。「水に対する溶解度」とは、水100ml中に溶解しうる溶質の最大質量を意味する。

「約」という語は、勿論その次にくる数値を含む意図で使用されている。

微粉碎化したAS-3201の平均粒子径は、約10 μ mよりも小さいものが好ましく、約5 μ mよりも小さいものが更に好ましく、約0.5 μ m～約3 μ mの範囲のものが特に好ましい。

日本特許第2516147号公報(米国特許第5258382号明細書)に記載の方法に従って製造すると、通常、約60 μ m～約120 μ mの平均粒子径を有するAS-3201結晶が得られる。AS-3201結晶の微粉碎化は、製剤分野において常用される粉碎機を使用することにより行うことができる。粉碎機の具体例としては、ジェットミル(セイシン企業製、日本)のような流体エネルギー粉碎機、サンプルミル(ホソカワミクロン社製、日本)、ピンミル(ALPINE社製、ドイツ)、オングル(ホソカワミクロン社製、日本)のような高速回転式衝撃粉碎機、マイクロス(奈良機械製作所製、日本)のような湿式高速回転粉碎機、ボールミルのような回転ミルが挙げられる。約5 μ mよりも小さい平均粒子径を有する微粉碎末を得るには、流体エネルギー粉碎機が好適に用いられる。微粉碎化はAS-3201結晶単独で、又は医薬組成物製造に使用する医薬品用添加物(担体)の一部又は全てと混合した状態で行ってもよい。

本発明のAS-3201含有速溶性医薬組成物としては、例えば固形製剤が挙げられ、具体的には錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤等が挙げられる。これらの医薬組成物は、微粉碎化したAS-3201に賦形剤、崩壊剤、結合剤および滑沢剤のような医薬品用添加物(担体)を常法に従って混合して製造することができる。例えば、攪拌造粒、流動層造粒、転動造粒、遠心転動造粒、押し出し造粒等の湿式造粒又はローラーコンパクター、スラッグ打錠等の乾式造粒を行って顆粒化した後、カプセルに充填してカプセル剤を、或いは圧縮成形して錠剤を調製することができる。また、微粉碎化したAS-3201に医薬品用添加物(担体)を混合したものを直接カプセルに充填してカプセル剤を、或いは圧縮成形して錠剤

を調製することもできる。これらの医薬組成物は、必要によりコーティングを施してもよい。また、本発明の医薬組成物は、必要に応じて、安定化剤、界面活性剤、着色剤、矯味剤等を添加してもよい。

医薬品用添加物(担体)としては、AS-3201と特に配合性の悪いものの以外は使用することができる。賦形剤の具体例としては、乳糖、デンプン、結晶セルロース、D-マンニトール、白糖、ブドウ糖、エリスリトール、キシリトール、D-ソルビトール、無水リン酸水素カルシウム、硫酸カルシウムが挙げられる。崩壊剤の具体例としては、デンプン、結晶セルロース、低置換度ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、クロスカルメロースナトリウム、部分アルファ化デンプン、ヒドロキシプロピルスターチが挙げられる。結合剤の具体例としては、アラビアゴム、デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアルコール、プルラン、ゼラチン、エチルセルロース、メチルセルロース、カルメロースナトリウム、デキストリンが挙げられる。滑沢剤の具体例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸、ショ糖脂肪酸エステル、軽質無水ケイ酸、タルク、硬化油、マクロゴールが挙げられる。

安定化剤としては、生理的に許容される酸性物質であって、AS-3201の酸性度($pK_a = 5.6 \sim 5.8$)よりも強い酸性度を有するものが使用され、 pK_{a1} が約4.5よりも小さく、かつ $15^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ における水に対する溶解度が約 $10\text{g}/100\text{ml}$ よりも大きい酸性物質が好ましく、 pK_{a1} が約3.3よりも小さく、かつ $15^\circ\text{C} \sim 25^\circ\text{C}$ における水に対する溶解度が約 $50\text{g}/100\text{ml}$ よりも大きい酸性物質が特に好ましい。酸性物質の特に好適な具体例としては、クエン酸、酒石酸、マレイン酸又はリン酸が挙げられ、これらの中で酒石酸が最も好ましい。酸性物質の添加量は、好ましくは約0.5重量%~約2.5重量%の範囲である。AS-3201の含有量が約5重量%よりも小さい医薬組成物を製造する場合には、安定化剤を添加することが望ましい。

本発明の医薬組成物に添加しうる界面活性剤の具体例としては、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリソルベート類が挙げられる。着色剤の具体例としては、タール色素、カラメル、ベンガラが挙げられる。矯味剤としては、甘味料、香料等を用いることができる。

5 微粉碎化したAS-3201を用いることにより、溶出性は著しく改善されるが、これに加えて、医薬品用添加物(担体)の配合比を調節することにより、さらに溶出性が改善され、かつ良好なバイオアベイラビリティーを有するAS-3201含有速溶性医薬組成物を製造することができる。添加物の適切な配合比は、AS-3201の含有量により異なる。本発明の速溶性医薬組成物におけるAS-3201の含有量は、通常、医薬組成物総重量に対し約0.5重量%~約25重量%の範囲である。AS-3201の含有量が医薬組成物総重量に対して約0.5重量%~5重量%の場合、添加物の配合比は、通常、約51重量%~約93.8重量%の賦形剤、約5重量%~約35重量%の崩壊剤、約0.5重量%~約5重量%の結合剤および約0.2重量%~約4重量%の滑沢剤という割合が適当であり、さらに約59重量%~約88重量%の賦形剤、約10重量%~約30重量%の崩壊剤、約1重量%~約3重量%の結合剤および約0.5重量%~約3重量%の滑沢剤という割合が好ましい。AS-3201の含有量が医薬組成物総重量に対して5重量%より多く、約25重量%より少ない割合の場合、添加物の配合比は、通常、約16重量%~約84.3重量%の賦形剤、約10重量%~約50重量%の崩壊剤、約0.5重量%~約5重量%の結合剤および約0.2重量%~約4重量%の滑沢剤という割合が適当であり、さらに約29重量%~約73.5重量%の賦形剤、約20重量%~約40重量%の崩壊剤、約1重量%~約3重量%の結合剤および約0.5重量%~約3重量%の滑沢剤という割合が好ましい。

AS-3201含有医薬組成物の場合、該物質の水に対する溶解度が低pH領域では数 $\mu\text{g/ml}$ と非常に低いため、初期溶出率とバイオアベイラビリティーの間に相関があり、初期溶出率の良いものがバイオアベイラビリティーも良好である。この観点から、溶出試験における試験開始後15分間の溶出率が50%以上

である医薬組成物が好ましく、溶出試験における試験開始後 15 分間の溶出率が 80%以上である医薬組成物がさらに好ましい。

本発明の AS-3201 含有速溶性医薬組成物は、必要により、透湿性の低い素材を用いた瓶包装、ヒートシール包装等の防湿包装が施される。

5

図面の簡単な説明

第 1 図は、実施例 1 および 2 並びに比較例 1 の錠剤の溶出パターンを示したグラフである。

10

発明を実施するための最良の形態

以下に実施例および比較例を挙げて本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なお、平均粒子径は、レーザー回折式粒度分布測定装置[HEROS & RODOS(商標)、SYMPATEC GmbH製、ドイツ]を用いて測定し、乾式分散法(分散圧 0.5 気圧)における体積基準の粒度分布の累積分布から求めた。

15

実施例 1 錠剤の調製：

AS-3201	160g
酒石酸	8g
乳糖	492g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	300g
ヒドロキシプロピルセルロース	20g
ステアリン酸マグネシウム	20g
合計	1000g

20

25

AS-3201 結晶をシングルトラックジェットミル(セイシン企業製；以下「ジェットミル」と略す)を用い圧縮圧 6 kgf/cm²で粉砕して、約 1.5 μm の平均粒子径を有する粉末を得た。この AS-3201 粉末、乳糖および低置換度ヒド

ロキシプロピルセルロースを流動層造粒乾燥機に投入し、5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に酒石酸を溶解した液を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを加え、V型混合機で混合した。これをロータリー式打錠機で、AS-3201を20mg含有する1錠125mgの錠剤に圧縮成形した。

5 実施例 2 錠剤の調製：

AS-3201結晶をサンプルミル(ホソカワミクロン社製)で粉碎して、約10 μ mの平均粒子径を有する粉末を得た。このAS-3201粉末を実施例1と同様に造粒、乾燥および打錠し、AS-3201を20mg含有する1錠125mgの錠剤に圧縮成形した。

10 比較例 1 錠剤の調製：

約87 μ mの平均粒子径を有する未粉碎のAS-3201結晶を、実施例1と同様に造粒、乾燥および打錠し、AS-3201を20mg含有する1錠125mgの錠剤に圧縮成形した。

15 試験例 1 溶出試験：

実施例1および2並びに比較例1の錠剤について、第12改正日本薬局方に記載の方法に準じ、試験液にpH 6.5リン酸緩衝液(0.2M)900mlを用い、各錠剤の溶出性をパドル法(50rpm)で評価した。AS-3201の定量は吸光度法(300nm)により行った。

20 結果を第1図に示す。第1図の各点は、実施例1および2並びに比較例1の各錠剤について3回試験した結果の平均値を示している。

第1図から明らかなように、実施例1および2の錠剤は、比較例1の錠剤に比べ著しく改善された溶出性を有している。

25 実施例 3 錠剤の調製：

AS-3201	160g
酒石酸	10g
乳糖	600g

低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	200g
ヒドロキシプロピルセルロース	20g
ステアリン酸マグネシウム	10g
合計	1000g

- 5 実施例1と同様に処理して、AS-3201を20mg含有する1錠125mgの錠剤に圧縮成形した。本錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の溶出率は72.6%であった。

実施例4 錠剤の調製：

AS-3201	20g
10 酒石酸	8g
乳糖	732g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	200g
ヒドロキシプロピルセルロース	20g
ステアリン酸マグネシウム	20g
合計	1000g

15

AS-3201結晶をジェットミルを用い圧縮圧6kgf/cm²で粉砕した後、乳糖および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとともに流動層造粒乾燥機に投入し、5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に酒石酸を溶解した液を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを加え、V型混合機で混合した。

20 これをロータリー式打錠機で、AS-3201を2.5mg含有する1錠125mgの錠剤に圧縮成形した。

本錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の溶出率は93.0%であった。

実施例5 錠剤の調製：

AS-3201	80g
25 酒石酸	4g

乳糖	2 4 6 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 5 0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1 0 g
ステアリン酸マグネシウム	1 0 g
合計	5 0 0 g

AS-3201結晶をジェットミルを用い圧縮圧6 kgf/cm²で粉砕した後、乳糖および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースを加え、万能混合攪拌機で5分間混合した。4%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液に酒石酸を溶解した液を加え更に10分間練合した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを加え、単発打錠機でAS-3201を20mg含有する1錠125mgの錠剤に圧縮成形した。

本錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の溶出率は93.2%であった。

実施例6 錠剤の調製：

AS-3201	1 4 4 g
乳糖	5 4 9 g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	1 8 0 g
ヒドロキシプロピルセルロース	1 8 g
ステアリン酸マグネシウム	9 g
合計	9 0 0 g

AS-3201結晶をジェットミルを用い圧縮圧6 kgf/cm²で粉砕した後、乳糖および低置換度ヒドロキシプロピルセルロースとともに流動層造粒乾燥機に投入し、5%ヒドロキシプロピルセルロース水溶液を噴霧し造粒した。乾燥後、ステアリン酸マグネシウムを加え、V型混合機で混合した。これをロータリー式打錠機で、AS-3201を20mg含有する1錠125mgの錠剤に圧縮成形した。

本錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の溶出率は92.0%であった。

実施例7～9 錠剤の調製：

	実施例 7	実施例 8	実施例 9
AS-3201	40g	40g	40g
酒石酸	8g	8g	8g
乳糖	712g	672g	632g
5 低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	200g	240g	280g
ヒドロキシプロピルセルロース	20g	20g	20g
ステアリン酸マグネシウム	20g	20g	20g
合計	1000g	1000g	1000g

ジェットミルで粉砕したAS-3201を実施例1と同様に造粒、乾燥および
10 打錠しAS-3201を5mg含有する1錠125mgの錠剤に圧縮成形した。

実施例7、8および9の錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の溶出率
は、それぞれ91.0%、94.5%および92.7%であった。

実施例10～12 錠剤の調製：

	実施例 10	実施例 11	実施例 12
15 AS-3201	80g	80g	80g
酒石酸	8g	8g	8g
乳糖	672g	632g	592g
低置換度ヒドロキシプロピルセルロース	200g	240g	280g
ヒドロキシプロピルセルロース	20g	20g	20g
ステアリン酸マグネシウム	20g	20g	20g
20 合計	1000g	1000g	1000g

ジェットミルで粉砕したAS-3201を実施例1と同様に造粒、乾燥および
打錠しAS-3201を10mg含有する1錠125mgの錠剤に圧縮成形した。

25 実施例10、11および12の錠剤の溶出試験における試験開始後15分間の
溶出率は、それぞれ89.4%、91.6%および92.2%であった。

産業上の利用可能性

以上のように、本発明のAS-3201含有速溶性医薬組成物は改善された溶出性を有し、かつ良好なバイオアベイラビリティを示す。

請求の範囲

1. 微粉砕化した(R)-2-(4-ブロモ-2-フルオロベンジル)-1,2,3,4-テトラヒドロピロロ[1,2-a]ピラジン-4-スピロ-3'-ピロリジン-1,2',3,5'-テトラオン(以下「AS-3201」という)を含有することからなる速溶性医薬組成物。

2. 微粉砕化したAS-3201の平均粒子径が約10 μ mよりも小さい値である請求の範囲第1項記載の速溶性医薬組成物。

3. 微粉砕化したAS-3201の平均粒子径が約5 μ mよりも小さい値である請求の範囲第1項記載の速溶性医薬組成物。

4. 微粉砕化したAS-3201の平均粒子径が約0.5 μ m～約3 μ mの範囲である請求の範囲第1項記載の速溶性医薬組成物。

5. 医薬組成物総重量に対して約0.5重量%～5重量%の微粉砕化したAS-3201、約51重量%～約93.8重量%の賦形剤、約5重量%～約35重量%の崩壊剤、約0.5重量%～約5重量%の結合剤および約0.2重量%～約4重量%の滑沢剤を含む請求の範囲第1～4項のいずれか1項に記載の速溶性医薬組成物。

6. 約59重量%～約88重量%の賦形剤、約10重量%～約30重量%の崩壊剤、約1重量%～約3重量%の結合剤および約0.5重量%～約3重量%の滑沢剤を含む請求の範囲第5項記載の速溶性医薬組成物。

7. 医薬組成物総重量に対して5重量%より多く、約25重量%より少ない割合の微粉砕化したAS-3201、約16重量%～約84.3重量%の賦形剤、約10重量%～約50重量%の崩壊剤、約0.5重量%～約5重量%の結合剤および約0.2重量%～約4重量%の滑沢剤を含む請求の範囲第1～4のいずれか1項に記載の速溶性医薬組成物。

8. 約29重量%～約73.5重量%の賦形剤、約20重量%～約40重量%の崩壊剤、約1重量%～約3重量%の結合剤および約0.5重量%～約3重

量%の滑沢剤を含む請求の範囲第7項記載の医薬組成物。

9. 溶出試験における試験開始後15分間の溶出率が50%以上である請求の範囲第1～8項のいずれか1項に記載の速溶性医薬組成物。

10. 溶出試験における試験開始後15分間の溶出率が80%以上である請求の範囲第9項記載の速溶性医薬組成物。

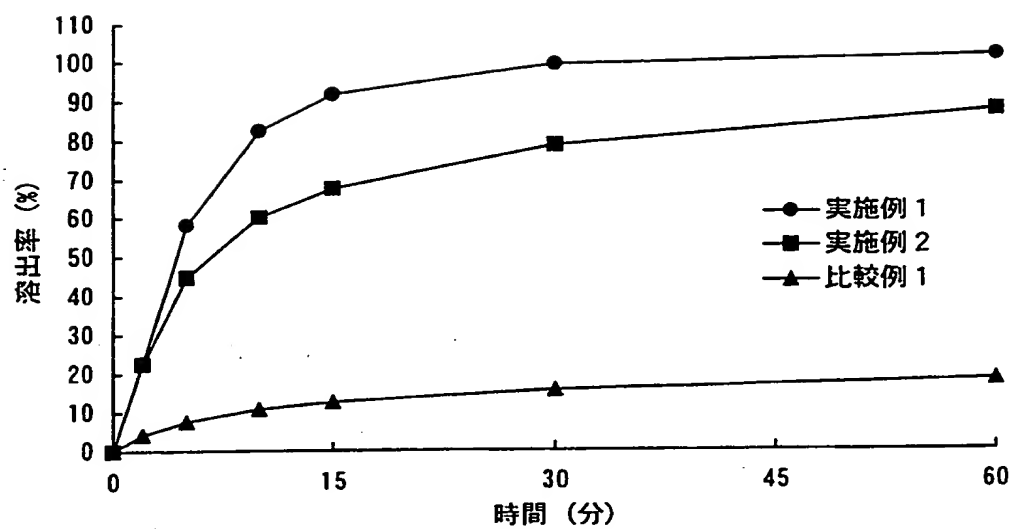
11. 安定化剤としてAS-3201よりも酸性度の強い酸性物質を少なくとも1種含む請求の範囲第1～10項のいずれか1項に記載の速溶性医薬組成物。

12. 酸性物質がクエン酸、酒石酸、マレイン酸又はリン酸である請求の範囲第11項記載の速溶性医薬組成物。

THIS PAGE BLANK (USPTO)

1 / 1

第 1 図



THIS PAGE BLANK (uspro)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP98/04658

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
Int.Cl⁶ A61K31/495, A61K9/20, A61K47/12

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl⁶ A61K31/495, A61K9/20, A61K47/12, A61K31/495, A61K47/24, A61K47/12

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CA (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JP, 5-186472, A (Dainippon Pharmaceutical Co., Ltd.), 30 April, 1996 (30. 04. 96), Claims & EP, 520320, A2 & US, 5258382, A	1-12
Y	"Design and Evaluation of Peroral Pharmaceutical Preparations (in Japanese)", edited by Mitsuru Hashida, Yakugyo Jihosha, 10 February, 1995 (10. 02. 95), p.81-84, 168-171	1-10
Y	Practical Drug Additives (in Japanese)", Research Team Concerning Drug Additives, 5 March, 1974 (05. 03. 74), p.258-259	11-12

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
11 January, 1999 (11. 01. 99)

Date of mailing of the international search report
19 January, 1999 (19. 01. 99)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

THIS PAGE BLANK (USPTO)

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K31/495, A61K9/20, A61K47/12

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁶ A61K31/495, A61K9/20, A61K47/12 Int. Cl⁶ A61K31/495, A61K47/24, A61K47/12

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CA (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
Y	J P, 5-186472, A (大日本製薬株式会社), 30. 4 月. 1996 (30. 04. 96), 特許請求の範囲 & EP, 520320, A2 & US, 5258382, A	1-12
Y	橋田充編, 「経口投与製剤の設計と評価」, 薬業時報社, 10. 2 月. 1995 (10. 02. 95), p. 81-84, 168- 171	1-10
Y	医薬品添加物研究会編, 「実用医薬品添加物」, 5. 3月. 197 4 (05. 03. 74), p. 258-259	11-12

☐ C欄の続きにも文献が列挙されている。☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの

「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの

「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)

「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献

「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの

「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの

「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの

「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

11. 01. 99

国際調査報告の発送日

19.01.99

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/J P)

郵便番号100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

上條 のぶよ

4 C

9454

電話番号 03-3581-1101 内線 3452

THIS PAGE BLANK (USPTO)